

## LES MYCOTOXINES A EFFETS TRÉMORGÉNIQUES

C. MOREAU

Laboratoire de Microbiologie Appliquée,  
Fac. des Sciences et Techniques, 29287 Brest Cedex.

**RÉSUMÉ** - Cette révision bibliographique est relative aux récents travaux concernant les mycotoxines (métabolites secondaires de moisissures des denrées alimentaires) capables d'induire des effets trémorgéniques. Elles peuvent être classées en: a) aflatrème, paxilline, pénitrèmes, janthitrèmes, lolitrèmes et paspalitrèmes; b) verruculogène et fumitremorgines; c) tryptoquivaline et dérivés; d) territrèmes. Pour chaque mycotoxine sont envisagés: les champignons producteurs, les conditions de production, la structure chimique, la biosynthèse et le métabolisme ainsi que les symptômes d'intoxications observés en conditions naturelles ou expérimentales. La tétanie d'herbage, le "rye-grass staggers" et quelques autres cas de mycotoxicoses trémorgéniques sont brièvement exposés.

**ABSTRACT** - This review reports on recent works concerning mycotoxins (secondary metabolites of food-borne moulds) able to induce tremorgenic effects. They may be classified as : a) aflatrem, paxilline, penitrems, janthitrems, lolitrems and paspalitrems, b) verruculogen and fumitremorgins, c) tryptoquivaline and derivatives, d) territrems. The review of each of the mycotoxins studied includes the fungi responsible, factors in production, the chemical structure, biosynthesis and metabolism, and the symptoms of poisoning observed in natural or experimental conditions. Grassland tetany, rye-grass staggers and some other cases of tremorgenic mycotoxicoses are briefly described.

**MOTS CLÉS** : mycotoxine, neurotoxique, *Aspergillus*, *Penicillium*, métabolites, alimentation animale et humaine, revue.

Les mycotoxines sont des métabolites dits "secondaires" (Bu'lock, 1975, 1980; Mantle, 1987) élaborés par des moisissures développées sur des aliments. Si ces métabolites sont en quantité suffisante, l'ingestion des aliments provoque des intoxications chez les consommateurs, hommes ou animaux (Moreau, 1968).

Des processus biologiques fort divers peuvent être altérés ou induits par les mycotoxines. Certaines agissent sur le foie, le tractus digestif, les reins;

d'autres ont des effets oestrogènes. Les mycotoxines neurotoxiques sont celles dont l'action se situe au niveau du système nerveux; parmi elles:

- quelques-unes altèrent les fonctions motrices, causant des ataxies ou des paralysies (acide kojique, maltoryzine, patuline, citréoviridine);
- d'autres ont des effets essentiellement convulsifs (acide aspergillique et autres composés à noyau pyrazine, acide cyclopiazonique et dérivés);
- certaines ont des actions émétiques (trichothécènes) ou sialorrhéennes (octohydroindolizine);
- des alcaloïdes dérivés de l'ergoclavine ont des effets psychotropes (alcaloïdes de *Aspergillus fumigatus* et du *Penicillium roqueforti*) (Moreau, 1989);
- un petit nombre d'entre elles, plus récemment découvertes, sont trémorgéniques.

Une substance est dite trémorgénique lorsque, par action sur le système nerveux central, elle provoque des tremblements prolongés. Les substances naturelles capables de telles actions sont assez rares. Par exemple, les alcaloïdes et les amino-alcools de synthèse causent seulement de courtes périodes de tremblements (quelques minutes à quelques heures).

Comme le remarquent Smith & Moss (1985), la structure chimique des mycotoxines trémorgéniques est particulièrement complexe. Elle est essentiellement fondée sur le noyau tryptophane lié à un certain nombre d'unités isopréniques dérivées du mévalonate. En fonction de leur formule chimique, il est possible de grouper ces mycotoxines en quatre catégories (Ciegler et al., 1976; Cole & Dorner, 1986; Cysewski, 1977; Steyn & Jemmali, 1977):

1) plusieurs ont un squelette commun biologiquement actif (Fig. 1a); il s'agit d'une structure dérivée du géranylgéraniol et du tryptophane, avec des différences d'un trémorgène à l'autre dues aux dérivés isopréniques qui y sont adjoints; entrent dans cette catégorie: l'aflatrème, la paxilline, les pénitrèmes, les janthitrèmes ainsi que les lolitrèmes et les paspalitrèmes;

2) le verruculogène et les fumitrémorgines constituent un second groupe dont la molécule dérivée du tryptophane et de la proline renferme 3 atomes d'azote;

3) l'lyptoquivaline et ses dérivés correspondent à des tétrapeptides cycliques;

4) les territrèmes forment un ensemble particulier car, ne dérivant pas du tryptophane, ils ne possèdent pas d'azote dans leurs formules.

Les effets des mycotoxines trémorgéniques dans les élevages d'animaux ont fait l'objet, en 1981, d'une mise au point de Mantle & Penny. Leur mode d'action précis est encore mal connu bien que quelques

expérimentations (Norris et al., 1979) et les travaux de Peterson et al. (1982) aient complété les études pharmacologiques antérieures (Hotujac & Stern, 1974; Hotujac et al., 1976; Sobotka et al., 1978) pour permettre de définir les effets sur les neurotransmetteurs d'acides aminés.

### AFLATRÈME

L' *Aspergillus flavus* est surtout connu pour les mycotoxines hépatotoxiques qu'il élabore: les aflatoxines. Il est cependant apte à synthétiser d'autres mycotoxines et notamment des toxines trémorgéniques. Dès 1964, Wilson & Wilson l'avaient constaté avec diverses souches isolées de céréales: 5mg de mycélium ou de sclérotés, issus d'une culture de 2 semaines, dissous dans 0,1 ml de propylène glycol puis dispersés dans une solution de gélatine à 1% ont été administrés *p.o.* à une souris; 30mn plus tard, on a constaté l'apparition de tremblements de la tête puis du corps tout entier, l'animal se déplaçant par des mouvements de reptation. Après ingestion d'une quantité plus importante de substance toxique, les tremblements sont interrompus et remplacés par une phase de convulsions tétaniques qui aboutit souvent à la mort. Les médications habituellement utilisées dans la maladie de Parkinson (sulfate d'atropine, bromure de méthantéline, bromure d'hexaméthonium, carbamate de méphénésine) sont ici inefficaces (Wilson, 1971a).

La substance trémorgénique de l' *A. flavus* a été isolée (Gallagher & Wilson, 1978); le nom d'aflatrème lui a été donné et sa structure chimique a été définie ( $C_{12}H_{19}NO_4$ ) (Gallagher et al., 1980d; Richard & Gallagher, 1979), puis confirmée par cristallographie à rayons X (Callagher et al., 1980b) (Fig. 1b). A partir de sclérotés d' *A. flavus*, on a, en outre, récemment isolé et identifié plusieurs métabolites de la même famille que l'aflatrème: la paspalinine (Cole et al., 1981b), l'aflavinine  $C_{28}H_{39}NO$  (Gallagher et al., 1980b) et la dihydroxyaflavinine (Cole et al., 1981b; Wicklow & Cole, 1982), dérivée de la précédente.

### PAXILLINE

A partir d'extraits chloroformiques de *Penicillium paxilli*, Cole et al. (1974) ont purifié une substance, la paxilline,  $C_{27}H_{43}NO_4$ . La structure chimique de ce métabolite a été déterminée (Springer et al. 1975) (Fig. 1c).

Administrée à des coquelets d'un jour ou à des souris, la paxilline provoque des tremblements persistant au moins 24 h (Cole et al., 1974). Ce qui différencie la paxilline de la plupart des autres mycotoxines trémorgéniques, c'est sa faible toxicité: *p.o.* la  $DL_{50}$  pour la souris est de 150mg/kg (Springer et al., 1975).

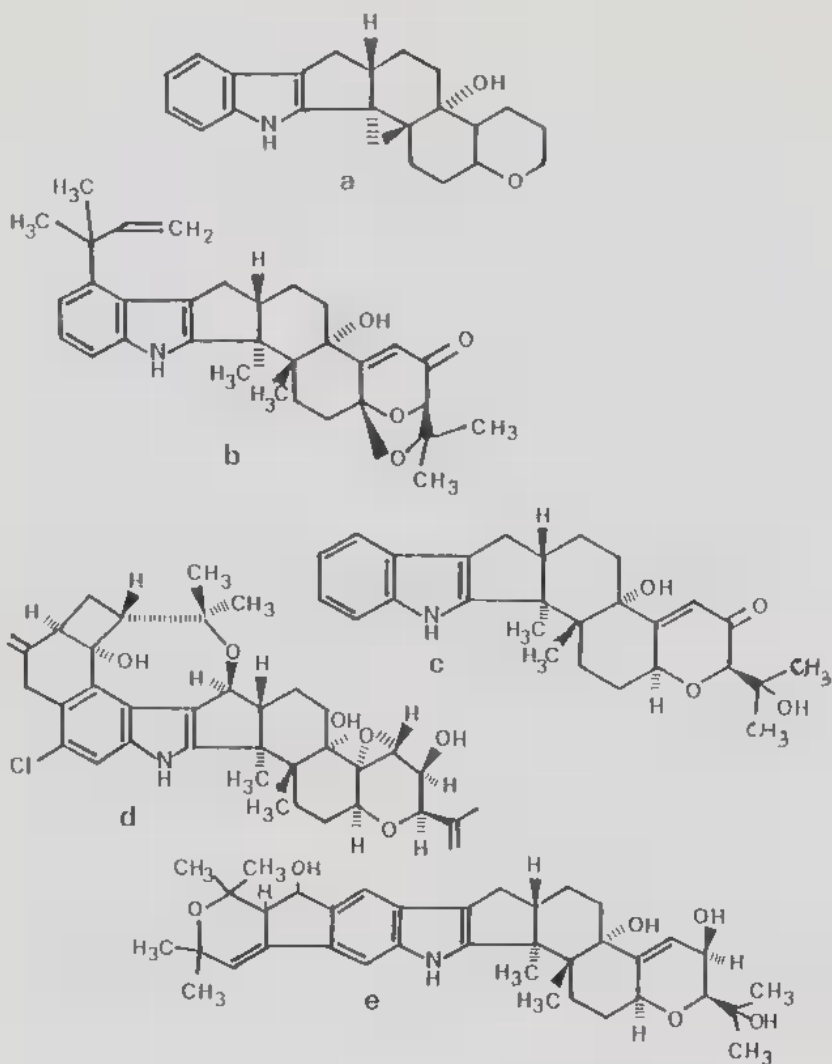


Fig. 1 - Squelette commun aux mycotoxines trémorgéniques du premier groupe (a) et formules chimiques de l'aflatrème (b), de la paxilline (c), du pénitrème A (d) et du janthitrème E (e).

Fig. 1 - Common skeleton to tremorgenic mycotoxins of the first group (a) and chemical formulae of aflatoxin B<sub>1</sub> (b), paxilline (c), penitrem A (d) and janthitrem E (e).

Le *P. paxilli* est très répandu dans le sol; on l'a également isolé de fruits secs, notamment de noix de Pecan. Les souches d'Amérique du Nord fournissent de la paxilline tandis que les souches d'Australie élaborent surtout une autre mycotoxine trémorgénique, le verruculogène (Cokrum et al., 1979).

Des champignons appartenant au genre *Emericella* (téléomorphe des *Aspergillus* du gr. *nidulans*) produisent aussi de la paxilline et des dérivés indoloditerpéniques: les émindoles DA et SA (Nozawa et al., 1987).

### PENITRÈMES

Wilson et al. (1985) ont donné le nom de pénétrèmes à des substances responsables, au Tennessee, de l'intoxication de moutons ayant consommé un maïs fortement moisi par un *Penicillium* identifié comme *P. cyclopium*: inappétence, sialorrhée, asthénie, tremblements, convulsions et mort, tel était le tableau des symptômes observés. De nombreux cas d'intoxications dues à des pénétrèmes ont été, par la suite, observés chez divers animaux: chevaux (Wilson et al., 1968), chiens (Arp & Richard, 1979; Richard & Arp, 1979; Richard et al., 1981), bovins (Dorner et al., 1984), en relation avec des aliments contaminés par le *P. crustosum*.

Ciegler (1969a,b) a rapporté la présence de deux substances trémorgéniques, les trémortines A et B, dans une mycotoxicose de vaches laitières liée à du grain moisi par un *Penicillium* déterminé, à tort semble-t-il (Pitt, 1979a), comme *P. palitans*.

Pénétrèmes et trémortines sont identiques. Le pénétrème A a pour formule globale  $C_{37}H_{44}NO_6Cl$  (Fig. 1d), le pénétrème B (découvert par Hou et al., 1970, 1971a, b):  $C_{37}H_{44}NO_5$  et le pénétrème C:  $C_{37}H_{44}NO_5Cl$ . Ces formules ont été confirmées par Malaiyandi et al. (1976) qui ont en outre constaté que l'on extrayait plus facilement les toxines à partir du mycélium que des filtrats de culture.

Plus récemment Mantle et al. (1981) ont isolé du *P. crustosum* - et séparé par HPLC des autres mycotoxines voisines - un pénétrème D (qui est le désoxypénétrème A) et un pénétrème E (qui est le déchloropénétrème A), tous les deux trémorgéniques pour la souris mais ayant une activité trois fois moins élevée que celle du pénétrème A. Il existe également un pénétrème F dont la configuration vient d'être déterminée (Jesus et al., 1983 b, c).

Contrairement à l'opinion admise il y a quelques années, selon laquelle plusieurs espèces de *Penicillium* de la sous-section *asymetrica-fasciculata* (surtout *P. crustosum*, *P. cyclopium*, *P. granulatum* et *P. palitans*) produisaient des pénétrèmes trémorgéniques (Ciegler, 1969a, b; Ciegler & Pitt, 1970), Pitt (1979a, b) estime que, dans cette sous-section, seul le *P. crustosum* synthétise ces mycotoxines, ce que confirment Söderström & Frisvad (1984)

ainsi que El-Banna & Leistner (1988). Il est en outre bien établi que les *P. nigricans*, *P. canescens* et quelques autres espèces isolées du sol sont également aptes à produire des pénitrèmes (Mantle et al., 1984; Patterson et al., 1979; Shreeve et al., 1979). Du pénitrème A a été détecté dans des extraits par le chloroforme de cultures de *P. lanoso-coeruleum* isolé dans le Sud-Est des États-Unis de noix de Pecan endommagées par les attaques d'un charançon, *Curculio caryae* (Wells & Payne, 1976; Wells & Cole, 1977); injectés par intubation à des coquelets d'un jour, ces extraits provoquent des tremblements et des convulsions précédant la mort (Kirksey & Cole, 1974).

L'influence de la composition du milieu de culture, de la température d'incubation, de l'irradiation UV et de l'agitation de la culture sur la production de pénitrèmes a été particulièrement étudiée (Di Menna et al., 1986), cette production étant évaluée à la fois par un test biologique sur souris et par analyse chimique. On a pu obtenir une bonne production de pénitrèmes dans une culture de *P. nigricans* au bout de 5 jours en fermenteur de 60 litres: cette production est stimulée par apport de chlorure de calcium au milieu de culture (Mantle et al., 1984).

La biosynthèse du pénitrème A a été étudiée par Mantle et al. (1983) d'une part, Jesus et al. (1982, 1983a) d'autre part, à l'aide de précurseurs aux carbone et hydrogène marqués: il dérive du tryptophane qui contribue au noyau indole, du géranyl-géranyl-pyrophosphate et de deux unités isopentenyl-pyrophosphate (Fig. 1d). Le pénitrème A n'est pas métabolisé dans le foie: il est directement éliminé par la bile (Mantle, 1986).

De nombreux essais d'intoxication ont été réalisés avec des pénitrèmes purifiés (Arp & Richard, 1981; Hayes et al., 1976; Hayes & Hood, 1977; Sobotka et al., 1978; Wilson, 1971b); tous les animaux expérimentés se sont révélés sensibles.

Le pénitrème A agit surtout sur la moelle épinière (Richard et al., 1981) mais il a aussi des effets neurochimiques sur des synaptosomes de mouton et de rat: il augmente la libération de médiateurs par les synaptosomes cérébrocorticaux (Norris et al., 1979, 1980; Wilson et al., 1972).

Signalons un brevet américain (n° 3 666 630) qui prévoit l'utilisation possible des pénitrèmes comme rodenticides.

## JANTHITRÈMES

La dénomination "janthitrèmes" a été donnée à des mycotoxines trémorgéniques élaborées par le *Penicillium janthinellum* isolé de prairies de ray-grass en Nouvelle-Zélande (Gallagher et al., 1980a). On en connaît cinq (appelés respectivement A, B, C, D, E) dont la structure chimique a été

déterminée (Fig. 1e) (Jesus et al., 1984) et pour lesquelles une méthode de dosage par HPLC a été mise au point (Laurens & Gallagher, 1985).

### VERRUCULOGÈNE

Selon Day & Mantle (1979), le verruculogène est la plus puissante mycotoxine trémorgénique connue.

Le verruculogène a d'abord été obtenu à partir d'une souche de *Penicillium verruculosum* isolée d'arachides (Cole et al., 1972). On l'a également reconnu comme métabolite du *P. piscarium* (Gallagher & Latch, 1977) et du *P. paraherquei* (Yoshizawa et al., 1976), deux espèces communes dans le sol, surtout en régions tropicales, que Pitt (1979a) considère comme synonymes du *P. simplicissimum*. Il est aussi produit par le *P. janthinellum* (Lanigan et al., 1979), par les *P. piceum*, *P. janczewskii* et *P. raistrickii* (Mantle & Wertheim, 1982; Patterson et al., 1979), par des isolats australiens du *P. paxilli* (Cokrum et al., 1979) ainsi que par l'*Aspergillus caespitosus* (Schroeder et al., 1975) et certaines souches d'*A. fumigatus* développées dans du maïs ensilé (Dorner et al., 1984; Mantle et al., 1978).

De formule brute  $C_{27}H_{33}N_3O_7$ , c'est un tripeptide dérivé 6-méthylindole. Sa structure a été déterminée (Fig. 2a) (Cole & Kirksey, 1973; Fayos et al., 1974). Sa biosynthèse comporte du tryptophane, de la proline, mais aussi des dérivés isoprénoïdes de l'acide mévalonique et un groupe méthyle fourni par la méthionine (Day & Mantle, 1982). Dans le foie, le verruculogène est métabolisé en une substance indolique trémorgénique, appelée TR-2, qui est éliminée par la bile (Cole et al., 1975). Une souche de Nouvelle-Zélande, rapportée au *P. estinogenum*, mais qui serait, semble-t-il, *P. simplicissimum* (Pitt, 1979a), cultivée en fermenteurs de 50 l, a permis l'obtention de quantités importantes de mycotoxine (Day et al., 1980); la sporulation, pendant la phase exponentielle de croissance du champignon, paraît essentielle pour la production de toxine. Une méthode de détection spectrofluorométrique permet de déceler de minimes quantités de verruculogène, même dans des extraits bruts de mycélium (Day & Mantle, 1980).

Une réponse trémorgénique importante est obtenue chez la souris par injection *i.p.* de 0,92 mg/kg de toxine (Sobotka et al., 1978); la  $DL_{50}$  est, dans ce cas, de 2,4 mg/kg (Cole et al., 1972).

On ne confondra pas le verruculogène avec la verruculotoxine, une autre mycotoxine produite par le *P. verruculosum* (Cole et al., 1985; MacMillan et al., 1976).

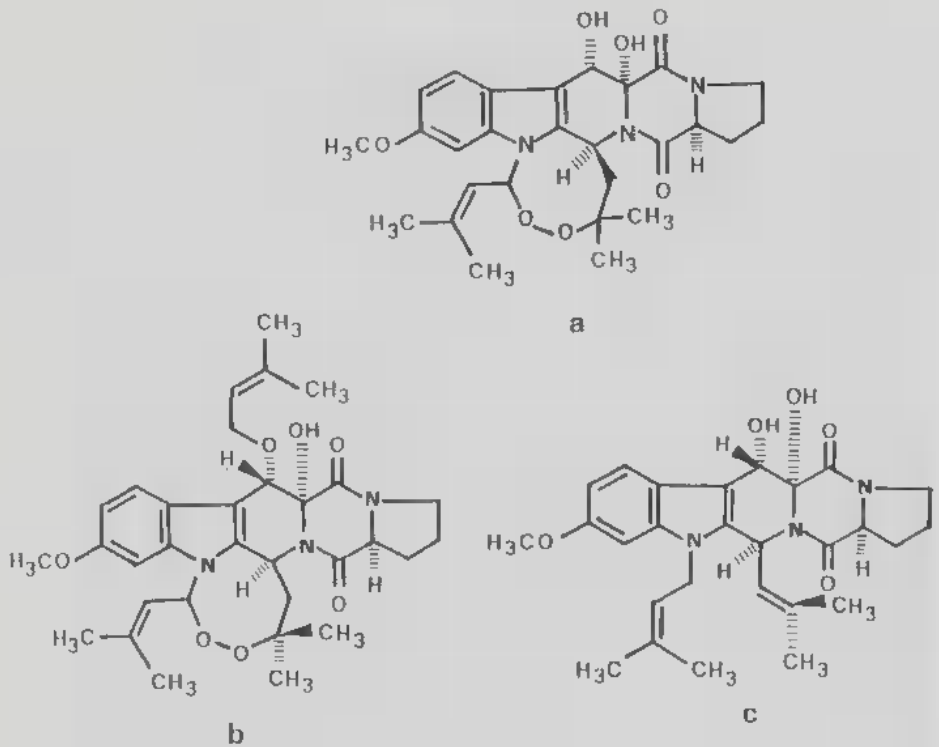


Fig. 2 - Formules chimiques du verruculogène (a), de la fumitrémorgine A (b) et de la fumitrémorgine B (c).

Fig. 2 - Chemical formulae of verruculogen (a), fumitremogin A (b) and fumitremogin B (c).

### FUMITRÉMORGINES

Dès 1902, Ceni & Besta avaient établi une relation entre l'absorption d'aliments moisiss par l' *Aspergillus fumigatus* et l'injection d'extraits de spores et mycélium à des animaux par voie péritonéale, sous-cutanée ou veineuse; dans tous les cas, on aboutissait souvent à la mort "après des spasmes, des convulsions tétaniques et épileptiques". Divers autres travaux (Bodin & Gautier, 1906; Turesson, 1916; Henrici, 1939) rapportent des observations comparables.

Il fallut attendre 1964 (Wilson & Wilson) et surtout 1985 (Kuga et al.; Yamazaki et al.) pour que soient découvertes et correctement définies diverses substances tripeptidiques trémorgéniques: la fumitrémorgine A,  $C_{32}H_{41}O_7N_3$  (Eickmann et al., 1975; Yamazaki et al., 1975, 1980a) (Fig. 2b), la fumitrémorgine B,  $C_{33}H_{45}O_6N_3$  (Yamazaki et al., 1980b) (Fig. 2c), la



fumitrémorgine C et l'époxyfumitrémorgine C (Cole, 1981), la fumitrémorgine D et d'autres substances voisines, provisoirement désignées sous les vocables TR-2, SM-5, SM-R et SM-Q (Cole et al., 1975).

Presque toutes les souches connues d' *A. fumigatus* isolées d'ensilages en Allemagne sont aptes à élaborer des fumitrémorgines, les souches japonaises isolées de substrats variés semblent moins toxigènes (Horie & Yamazaki, 1981). Outre l' *A. fumigatus*, l' *A. fischeri* (téléomorphe: *Neosartorya fischeri* var. *fischeri*), le *Penicillium janthinellum* (Lanigan et al., 1979) produisent de la fumitrémorgine A. La fumitrémorgine B a été trouvée non seulement parmi les métabolites de l' *A. fumigatus*, mais aussi parmi ceux de l' *A. caespitosus* sur maïs (Schroeder et al., 1975), du *P. piscarium* (Gallagher & Latch, 1977), du *P. puberulum* (Dix et al., 1972) et du *P. simplicissimum* (Gallagher & Latch, 1977).

Les fumitrémorgines sont des dérivés complexes de l'indole; le tryptophane et la proline interviennent dans la synthèse de leur noyau dioxopipérazine, principal promoteur de la réaction tremorgénique et convulsive (Gallagher & Latch, 1977). Si l'on ajoute du tryptophane au milieu de culture de l' *A. fumigatus*, la production de fumitrémorgine s'accroît énormément (Bu'lock, 1980).

Au cours des récentes années, de nombreuses intoxications avec effets tremorgéniques liés à l' *A. fumigatus* ont été signalées chez diverses espèces animales au Japon (Yamazaki et al., 1971, 1985), chez des bovins aux États-Unis (Cole et al., 1977a), chez des moutons et des bovins en Angleterre (Mantle et al., 1978). De telles intoxications ont été maintes fois observées dans des élevages de diverses régions de France (Moreau, 1973, 1974, 1979, 1982) chez des veaux, des vaches laitières, des taurillons, des porcelets, des porcs charcutiers, des dindes, des canards de Barbarie, des lapins, des chiens. Les troubles constatés sont vraisemblablement liés aux fumitrémorgines mais aussi peut-être à leur interférence avec d'autres mycotoxines produites par cette moisissure (Moreau, 1989).

Seules les intoxications expérimentales à l'aide de toxine purifiée permettent de se rendre compte que les fumitrémorgines provoquent essentiellement des tremblements (Yamazaki et al., 1971).

### TRYPTOQUIVALINE ET DÉRIVÉS

Deux métabolites hautement tremorgéniques, la tryptoquivaline et la tryptoquivalone, ont été isolés de riz moisi par l' *A. clavatus* notamment en Thaïlande (Glinsukon et al., 1974). On connaît maintenant plusieurs dérivés de ces tétrapeptides synthétisés par association du tryptophane avec l'acide anthranilique, la valine, l'alanine ou la méthylalanine (Büchi et al., 1977; Clardy et al., 1975); il s'agit de deux hydroxylamines, la nortryptoquivaline et la nortryptoquivalone et de trois amines secondaires, la déso-

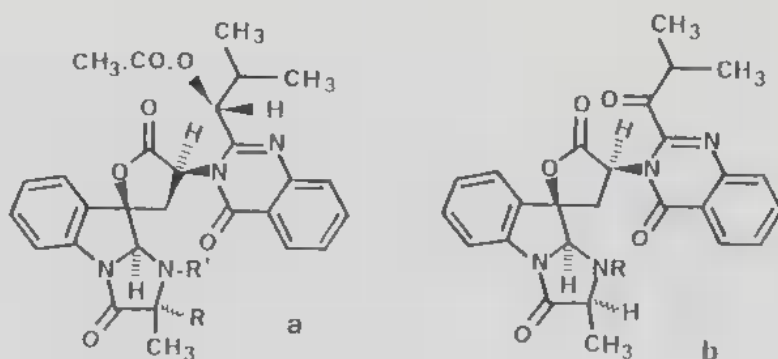


Fig. 3 - Formules chimiques de la tryptovaline et de ses dérivés. a. tryptovaline ( $R = \text{CH}_3$ ,  $R' = \text{OH}$ ), nortryptovaline ( $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{OH}$ ), désoxytryptovaline ( $R = \text{CH}_3$ ,  $R' = \text{H}$ ) et desoxynortryptovaline ( $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{H}$ ). b. nortryptovalone ( $R = \text{OH}$ ) et desoxynortryptovalone ( $R = \text{H}$ ).

Fig. 3 - Chemical formulae of tryptovaline and derivatives. a. tryptovaline ( $R = \text{CH}_3$ ,  $R' = \text{OH}$ ), nortryptovaline ( $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{OH}$ ), desoxytryptovaline ( $R = \text{CH}_3$ ,  $R' = \text{H}$ ) and desoxynortryptovaline ( $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{H}$ ). b. nortryptovalone ( $R = \text{OH}$ ) and desoxynortryptovalone ( $R = \text{H}$ ).

xytryptovaline, la desoxynortryptovaline et la desoxynortryptovalone (Fig. 3).

Ces mycotoxines, affectant l'activité des neurones moteurs du système nerveux central, provoquent des tremblements vigoureux, des troubles tétaniques, des agitations, des spasmes, des convulsions d'aspect épileptique.

Des accidents sur bétail ont notamment eu lieu au Transvaal après consommation de résidus moisiss de bière de sorgho (Kellerman et al., 1976).

## TERRITRÈMES

A Taiwan, Ling et al. (1979a) ont isolé de cultures d'*A. terreus* deux substances trémorgéniques qu'ils nommèrent d'abord C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> puis, respectivement, territrèmes A et B (Ling et al., 1979b, 1982). Leurs structures chimiques sont très voisines; contrairement aux autres mycotoxines trémorgéniques, les territrèmes ne dérivent pas du tryptophane et ne possèdent pas d'azote dans leur formule (Cole & Dorner, 1986) (Fig. 4). La formule brute du territrème A est C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>9</sub>; celle du territrème B C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>.

Une autre molécule, nommée territrème B' a été isolée: C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub> (Peng et al., 1985; Cole & Dorner, 1986); elle diffère du territrème B par l'insertion d'un atome d'oxygène pour constituer un anneau pyrone supplémentaire.

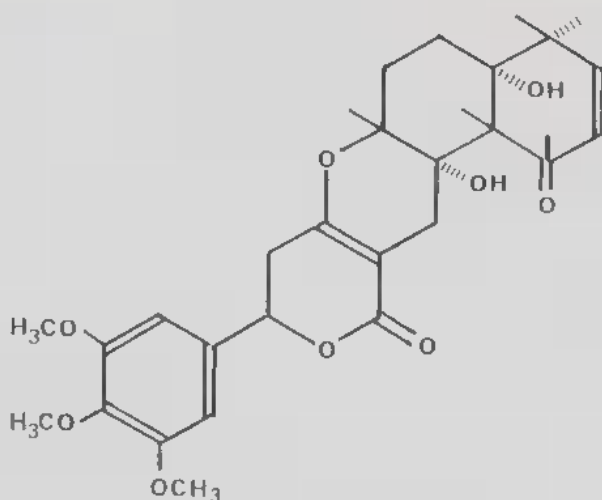


Fig. 4 - Formule chimique du territre B.

Fig. 4 - Chemical formula of territre B.

Un territre C a été mis en évidence plus récemment (Ling et al., 1984): il diffère du territre B par la présence d'un groupement 4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényle au lieu d'un groupement 3,4,5-triméthoxyphényle.

Des travaux sur la biosynthèse des territres ont été effectués en utilisant différents précurseurs radioactifs (Kuo & Yun, 1988; Ling & Peng, 1988).

Les territres provoquent des tremblements de longue durée, des convulsions, une augmentation de la diurèse et de la sialorrhée (Ling, 1976; Ling et al., 1986).

Parmi les mycotoxines réputées tremorgéniques mais dont la molécule est dépourvue d'azote, il convient de citer la verrucosidine, une neurotoxine isolée du *P. verrucosum* var. *cyclopium*, sur laquelle on ne possède encore que peu de renseignements (Burka et al., 1983).

## DIVERS

Des manifestations nerveuses, du type tremorgénique, ont été souvent observées chez des animaux, plus rarement chez l'homme, rappelant des symptômes de mycotoxicoses, sans que l'on ait pu, jusqu'alors, identifier les toxines responsables.

Les récentes publications concernant la microbiologie des sols rapportent la possibilité d'absorption par les racines de métabolites élaborés par des éléments de la rhizosphère; ces substances migreraient ensuite dans les parties vertes, aériennes, broutées par les animaux. Ces métabolites peuvent être zootoxiques et nullement phytotoxiques (Capitaine, 1973; Day & Mantle, 1980; Moreau & Moreau, 1960).

Une telle hypothèse pourrait s'appliquer à la fameuse "tétanie d'herbage" (Hopkirk et al., 1933; Moreau, 1968; Tulloch, 1972), au "rye-grass staggers" (Cunningham & Hartley, 1959; Fletcher & Harvey, 1981; Latch, 1985; Lloyd, 1959), au "migram" ou "marsh staggers" (Chesney, 1953).

Dans le cas du *Lolium perenne*, on a pu mettre en cause un champignon endophyte abondant au niveau de la partie basse des tiges et présent dans les caryopses (Neill, 1940); d'abord rapporté au genre *Gliocladium* (Latch, 1983), il a ensuite été nommé *Acremonium loliae* (Gallagher et al., 1984). En soi, cet endophyte n'est pas toxique pour les animaux (Cunningham, 1958; Neill, 1941); mais il a été démontré que sa présence stimulait chez la plante la production de produits toxiques, les lolitrèmes, que l'on peut donc considérer comme étant du type phytoalexines. Ces lolitrèmes, mis en évidence par Gallagher et al. (1977, 1981, 1982a, b, 1984) dans les gaines foliaires et les semences de *Lolium*, ont une structure chimique très proche de celle des pénitrèmes (Mantle, 1986) et de la paxilline (Weedon & Mantle, 1987), ce qui permet de comprendre l'analogie des syndromes constatés.

A la même famille chimique appartiennent aussi les paspalitrèmes qui ont une action trémorgénique incontestable; produits comme les lolitrèmes, leur présence expliquerait les accidents constatés chez le bétail dans les prairies de *Paspalum* (Cole et al., 1977b; Gallagher et al., 1980c).

L'hypothèse a été émise (Moreau, 1982) qu'une partie des symptômes (notamment effets trémorgéniques) constatés par des témoins lors de l'intoxication collective provoquée en août 1951 par la consommation de pain à Pont-Saint-Esprit (Gard) pourrait être liée au développement fortuit d'*Aspergillus fumigatus* dans quelques sacs de farine ayant servi à la préparation du "pain maudit".

On a de même attribué à la tryptoquivaline et à la tryptoquivalone la mort d'enfants en pays Tai après consommation de riz moisé par l'*A. clavatus* (Glinsukon et al., 1974), mais la preuve formelle n'a pas pu être apportée.

La maladie connue dans l'Ouest du Nigéria sous le nom de "Ilesha shakes" paraît liée à la consommation d'ignames et autres nourritures moisies (Wright & Morley, 1958). Wilson (1971b) pense que les pénitrèmes élaborés par plusieurs espèces de *Penicillium* ne seraient pas étrangers à cette affection.

## CONCLUSION

Tant par la proximité de leurs structures chimiques que par l'uniformité des syndromes, les mycotoxines à effets trémorgéniques constituent un groupe homogène. Il convient à ce sujet de souligner les relations étroites entre structure et activité. L'intérêt qu'elles suscitent est croissant si l'on en juge par l'abondance de la bibliographie qui les concerne.

On constate que les champignons actuellement connus comme produisant ces mycotoxines appartiennent tous aux genres *Aspergillus* et *Penicillium* (Raper & Fennel, 1965; Pitt, 1979b). Les mêmes mycotoxines peuvent être métabolisées par des champignons rapportés à des espèces différentes. Inversement, une même espèce fongique est quelquefois apte à élaborer plusieurs mycotoxines différentes.

Quelques effets trémorgéniques constatés chez les animaux et chez l'homme ont été, souvent hypothétiquement, rapportés à de telles mycotoxicoses. Pour certains d'entre eux, il a été prouvé qu'il s'agissait de substances peu ou non toxiques élaborées par des champignons mais capables d'induire chez des plantes la formation de composés toxiques, du type phytoalexines, à structure chimique très proche de celle des mycotoxines trémorgéniques. Bien des points demeurent obscurs. On sait encore peu sur les transformations des aliments dans le tractus digestif ou au niveau du rumen. Ce ne sont souvent pas les mycotoxines ingérées qui agissent mais leurs dérivés métabolisés.

Ainsi, tant en amont qu'en aval, au niveau des précurseurs et à celui des métabolites, il reste un vaste domaine de recherches à poursuivre, plein d'intérêt théorique et d'applications pratiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- ARP L.H. and RICHARD J.L., 1979 - Intoxication of dogs with the mycotoxin penitrem A. *J. Amer. Veterin. Med. Ass.* 175: 565-566.
- ARP L.H. and RICHARD J.L., 1981 - Experimental intoxication of guinea pigs with multiple doses of the mycotoxin penitrem A. *Mycopathologia* 73: 109-113.
- BODIN E. et GAUTIER L., 1966 - Note sur une toxine produite par l'*Aspergillus fumigatus*. *Ann. Inst. Pasteur* 20: 209.
- BÜCHI G., LUK K.C., KOBBE B. and TOWNSEND J.M., 1977 - Four new mycotoxins of *Aspergillus clavatus* related to tryptoquivaline. *J. Org. Chem.* 42: 244-246.
- BU'LOCK J.D., 1975 - Secondary metabolism in fungi and its relationships to growth and development. In: J.E. SMITH & D.R. BERRY, *The filamentous fungi*. London, E. Arnold Publ. Ltd, 1: 33-58.
- BU'LOCK J.D., 1980 - Mycotoxins as secondary metabolites. In: P. STEYN, *The biosynthesis of mycotoxins*. N.Y. & London, Academic Press: 1-16.

- BURKA L.T., GANGULI M. and WILSON B.J., 1983 - Verrucosidin, a tremorgen from *Penicillium verrucosum* var. *cyclopium*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*: 544-545.
- CAPITAINE R., 1973 - Métabolites toxiques de l'*Aspergillus clavatus* Desm.: détection et production, étude structurale et toxicologique. Thèse Doct. 3e cycle, U.E.R. Sciences, Brest, 64p.
- CENI C. und BESTA C., 1902 - Ueber die Toxine von *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus flavescens* und deren Beziehungen zur Pellagra. *Centralbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat.* 930.
- CHESNEY R.W.L., 1953 - Migram: disease of sheep on the Romney marsh. *Brit. Veterin. J.* 109: 257-268.
- CIEGLER A., 1969a - Tremorgenic toxin from *Penicillium palitans*. *Appl. Microbiol.* 18: 128-129.
- CIEGLER A., 1969b - Tremorgenic toxin from *Penicillium palitans*. *Bact. Proc.* 69: 12.
- CIEGLER A. and PITT J.I., 1970 - Survey of the genus *Penicillium* from tremorgenic toxin production. *Mycopathologia* 42: 119-124.
- CIEGLER A., VESONDER R.F. and COLE R.J., 1976 - Tremorgenic mycotoxins. In: J.V. RODRICKS. *Mycotoxins and other related food problems*. Washington, Amer. Chem. Soc.: 163-177.
- CLARDY J., SPRINGER J.P., BÜCHI G., MATSUO K. and WIGHTMAN R., 1975 - Tryptoquivaline and tryptoquivalone, two tremorgenic metabolites of *Aspergillus clavatus*. *J. Amer. Chem. Soc.* 97: 663-665.
- COKRUM P.A., CULVENOR C.C.J., EDGAR J.A. and PAYNE A.L., 1979 - Chemically different tremorgenic mycotoxins in isolates of *Penicillium paxilli* from Australia and North America. *J. Nat. Prod.* 42: 534-536.
- COLE R.J., KIRKSEY J.W., MOORE J.H., BLANKENSHIP B.R., DIENER V.L. and DAVIS N.D., 1972 - Tremorgenic toxin from *Penicillium verrucosum*. *Appl. Microbiol.* 24: 248-256.
- COLE R.J. and KIRKSEY J.W., 1973 - The mycotoxin verrucologen: a 6-methyl-indole. *J. Agric. Food Chem.* 21: 927-929.
- COLE R.J., KIRKSEY J.W. and WELLS J.M., 1974 - A new tremorgenic metabolite from *Penicillium paxilli*. *Canad. J. Microbiol.* 20: 1159-1162.
- COLE R.J., KIRKSEY J.W., COX R.H. and CLARDY J., 1975 - Structure of the tremor-producing indole, TR-2. *J. Agric. Food Chem.* 23: 1015-1018.
- COLE R.J., KIRKSEY J.W., DORNER J.W., WILSON D.M., JOHNSON J.C., BEDELL D.M., SPRINGER J.F., CHEXAL K.J., CLARDY J.C. and COX R.M., 1977a - Mycotoxins produced by *Aspergillus fumigatus* species isolated from mouldy silage. *J. Agric. Food Chem.* 25: 826-830 et *Ann. Nutr. (Paris)* 31: 685-692.
- COLE R.J., DORNER J.W., LANSDEN J.A., COX R.H., PAPE C., CUNFER B., NICHOLSON S.S. and BEDELL D.M., 1977b - Paspalum staggers: isolation and identification of tremorgenic metabolites from sclerotia of *Claviceps paspali*. *J. Agric. Food Chem.* 25: 1197-1201.
- COLE R.J., 1981 - Fungal tremorgens. *J. Food Protection* 44: 715-722.

- COLE R.J., DORNER J.W., SPRINGER J.P. and COX R.H., 1981 - Indole metabolites from a strain of *Aspergillus flavus*. *J. Agric. Food Chem.* 29: 293-295.
- COLE R.J., KIRKSEY J.W. and MORGAN-JONES G., 1985 - Verruculotoxin, a new mycotoxin from *Penicillium verruculosum*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31: 465-468.
- COLE R.J. and DORNER J.W., 1986 - Role of fungal tremorgens in animal disease. In: P.S. STEYN & R. VLEGGAR, *Mycotoxins and phycotoxins*. Amsterdam, Elsevier: 501-511.
- CUNNINGHAM I.J., 1958 - Non-toxicity to animals of ryegrass endophyte and other endophytic fungi of New Zealand grasses. *New Zealand J. Agric. Res.* 1: 489-497.
- CUNNINGHAM I.J. and HARTLEY W.J., 1959 - Ryegrass staggers. *New Zealand Veterin. J.* 7: 1-7.
- CYSEWSKI S.J., 1977 - Chemistry of the tremorgenic mycotoxins. In: T.D. WYLLIE & L.G. MOREHOUSE, *Mycotoxic fungi, mycotoxins, mycotoxicoses*. N.Y. & Basel, M. Dekker, 1: 357-364.
- DAY J.B. and MANTLE P.G., 1979 - Analysis and fermentation production of tremorgenic mycotoxin: verruculogen. (4th Int. I.U.P.A.C. Symposium on mycotoxins and phytotoxins, Lausanne). *Chem. Rundschau* 32: 201.
- DAY J.B. and MANTLE P.G., 1980 - Tremorgenic forage and ryegrass staggers. *Veterin. Rec.* 106: 463-464.
- DAY J.B., MANTLE P.G. and SHAW B.I., 1980 - Production of verruculogen by *Penicillium estinogenum* in stirred fermenters. *J. Gen. Microbiol.* 117: 405-410.
- DAY J.B. and MANTLE P.G., 1982 - Biosynthesis of radiolabeled verruculogen by *Penicillium simplicissimum*. *Appl. Environ. Microbiol.* 43: 514-516.
- DI MENNA M.E., LAUREN O.R. and WYAT P.A., 1986 - Effect of culture conditions on tremorgen production by some *Penicillium* species. *Appl. Environ. Microbiol.* 51: 821-824.
- DIX D.T., MARTIN J. and MOPPETT C.E., 1972 - Molecular structure of the metabolite lanosutine. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*: 1168.
- DORNER J.W., COLE R.J. and HILL R.A., 1984 - Tremorgenic mycotoxins produced by *Aspergillus fumigatus* and *Penicillium crustosum* isolated from molded corn implicated in a natural intoxication of cattle. *J. Agric. Food Chem.* 32: 411-413.
- EICKMANN N., CLARDY J., COLE R.J. and KIRKSEY J.W., 1975 - The structure of fumitremogrin A. *Tetrahedron Lett.* 30: 1051-1054.
- EL-BANNA A.A. and LEISTNER R., 1988 - Production of penitrem A by *Penicillium crustosum* isolated from foodstuffs. *Int. J. Food Microbiol.* 7: 9-17.
- FAYOS J., LOKENSGARD D., CLARDY J., COLE R.J. and KIRKSEY J.W., 1974 - Structure of verruculogen, a tremor producing peroxide from *Penicillium verruculosum*. *J. Amer. Chem. Soc.* 96: 6785-6787.
- FLETCHER L.R. and HARVEY I.C., 1981 - An association of a *Lolium* endophyte with ryegrass staggers. *New Zealand Veterin. J.* 29: 185-186.

- GALLAGHER R.T., KEOCH R.G., LATCH G.C.M. and REID C.S.W., 1977 - The role of fungal tremorgens in ryegrass staggers. *New Zealand J. Agric. Res.* 20: 431-440.
- GALLAGHER R.T. and LATCH G.C.M., 1977 - Production of the tremorgenic mycotoxins verruculogen and fumitremorgin B by *Penicillium piscarium* Westling. *Appl. Environ. Microbiol.* 33: 730-731.
- GALLAGHER R.T. and WILSON B.J., 1978 - Aflatrem, the tremorgenic mycotoxin from *Aspergillus flavus*. *Mycopathologia* 66: 183-185.
- GALLAGHER R.T., LATCH G.C.M. and KEOGH R.G., 1980a - The janthitrem: fluorescent tremorgenic toxins produced by *Penicillium janthinellum* isolates from ryegrass pastures. *Appl. Environ. Microbiol.* 39: 272-273.
- GALLAGHER R.T., McCABE T.T., HIROTSU K., CLARDY J., NICHOLSON J. and WILSON B.J., 1980b - Aflavinine, a novel indole-mevalonate metabolite from tremorgen-producing *Aspergillus flavus* species. *Tetrahedron Lett.* 21: 243-246.
- GALLAGHER R.T., FINER J., CLARDY J., LEUTWILLER A., WEIBEL F., ACKLIN W. and ARIGONI D., 1980c - Paspalinine, a tremorgenic metabolite from *Claviceps paspali* Stevens & Hall. *Tetrahedron Lett.* 21: 235-238.
- GALLAGHER R.T., CLARDY J. and WILSON B.J., 1980d - Aflatrem, a tremorgenic toxin from *Aspergillus flavus*. *Tetrahedron Lett.* 21: 239-242.
- GALLAGHER R.T., WHITE E.P. and MORTIMER P.H., 1981 - Ryegrass staggers: isolation of potent neurotoxins lolitrem A and lolitrem B from staggers-producing pastures. *New Zealand Veterin. J.* 29: 189-190.
- GALLAGHER R.T., CAMPBELL A.G., HAWKES A.D., HOLLAND P.T., McGAVESTON D.A., PANSIER E.A. and HARVEY I.C., 1982a - Ryegrass staggers: the presence of lolitrem neurotoxins in perennial ryegrass seed. *New Zealand Veterin. J.* 30: 183-184.
- GALLAGHER R.T., SMITH G.S., DI MENNA M.E. and YOUNG P.W., 1982b - Some observations on the neurotoxic production in perennial ryegrass. *New Zealand Veterin. J.* 30: 203-204.
- GALLAGHER R.T., HAWKES A.D., STEYN P.S. and VLEGGAR R., 1984 - Tremorgenic neurotoxins from perennial ryegrass causing ryegrass staggers disorder of livestock; structure elucidation of lolitrem B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*: 614-616.
- GLINSUKON T., YUAN S.S., WIGHTMAN R., KITaura Y., BÜCHI G., SHANK R.C., WOGAN G.N. and CHRISTENSEN C.M., 1974 - Isolation and purification of cytochalasin E and two tremorgens from *Aspergillus clavatus*. *Plant Foods for Man* 1: 113-119.
- HAYES A.W., PRESLEY D.B. and NEVILLE J.A., 1976 - Acute toxicity of penitrem A in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35: 311-320.
- HAYES A.W. and HOOD R.D., 1977 - Effects of prenatal administration of penicillic acid and penitrem A to mice. *Toxicol.* 16: 92-96.
- HENRICI A.T., 1939 - An endotoxin from *Aspergillus fumigatus*. *J. Immunol.* 36: 319-338.



- HOPKIRK C.S.M., MARSHALL D. and BLAKE T.A., 1933 - Grass tetany of dairy cow. *Veterin. Rec.* 13: 355-361.
- HORIE Y. and YAMAZAKI M., 1981 - Productivity of tremorgenic mycotoxins, fumitremorgins A and B in *Aspergillus fumigatus* and allied species. *Trans. Mycol. Soc. Japan* 22: 113-119.
- HOTUJAC L. and STERN P., 1974 - Pharmacological examination of verruculogen-induced tremor. *Acta Med. Jugoslav.* 28: 223-229.
- HOTUJAC L., MUFTIC R.H. and FILIPOVIC N., 1976 - Verruculogen, a new substance for decreasing CABA levels in CNS. *Pharmacology* 14: 297-300.
- HOU C.T., CIEGLER A. and HESSELTINE C.W., 1970 - Tremorgenic toxins from *Penicillia*. I. Colorimetric determination of tremortins A and B. *Analytical Biochem.* 37: 422-428.
- HOU C.T., CIEGLER A. and HESSELTINE C.W., 1971a - Tremorgenic toxins from *Penicillia*. II. A new tremorgenic toxin tremortin B from *Penicillium palitans*. *Canad. J. Microbiol.* 17: 599-603.
- HOU C.T., CIEGLER A. and HESSELTINE C.W., 1971b - Tremorgenic toxins of *Penicillia*. III. Tremortin production by *Penicillium* species on various agricultural commodities. *Appl. Microbiol.* 21: 1101-1103.
- JESUS A.E. de, HULL W.E., STEYN P.S., VAN HEERDEN F.R., VLEGGAAR R. and WESSEL P.L., 1982 - High field  $^{13}\text{C}$ -N.M.R. evidence from the formation of (1,2- $^{13}\text{C}$ )acetate from (2- $^{13}\text{C}$ )acetate during the biosynthesis of penitrem A by *Penicillium crustosum*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*: 837-838.
- JESUS A.E. de, GORST-ALLMAN C.P., STEYN P.S., VAN HEERDEN F.R., VLEGGAAR R., WESSELS P.L. and HULL W.E., 1983a - Tremorgenic mycotoxins from *Penicillium crustosum*. Biosynthesis of penitrem A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*: 1863-1868.
- JESUS A.E. de, STEYN P.S., VAN HEERDEN F.R., VLEGGAAR R., WESSELS P.L. and HULL W.E., 1983b - Tremorgenic mycotoxins from *Penicillium crustosum*. Isolation of penitrems A-F and the structure elucidation and absolute configuration of penitrem A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*: 1847-1856.
- JESUS A.E. de, STEYN P.S., VAN HEERDEN F.R., VLEGGAAR R., WESSELS P.L. and HULL W.E., 1983c - Tremorgenic mycotoxins from *Penicillium crustosum*. Structure elucidation and absolute configuration of penitrems B-F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*: 1857-1862.
- JESUS A.E. de, STEYN P.S., VAN HEERDEN F.R. and VLEGGAAR R., 1984 - Structure elucidation of the janthitrems, novel tremorgenic mycotoxins from *Penicillium janthinellum*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*: 697-702.
- KELLERMAN T.S., PIENAAR J.G., VAN DER WESTHUIZEN G.C.A., ANDERSON L.A.P. and NAUDE T.W., 1976 - A highly fatal tremorgenic mycotoxiosis of cattle caused by *Aspergillus clavatus*. *Onderstepoort J. Veterin. Res.* 43: 147-154.
- KIRKSEY J.W. and COLE R.J., 1974 - Screening for toxin-producing fungi. *Mycopathologia* 54: 291-296.
- KUGA T., YAMAZAKI M. and NISHIYAMA M., 1985 - Central motor effects of a neurotropic mycotoxin, fumitremorgin A. In: T. ARAI, *Filamentous microorganisms*. Tokyo, Japan Sci. Soc. Press: 195-204.

- KUO H.L. and YUN W.P., 1988 - Biosynthesis of territrems by *Aspergillus terreus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 54: 585-587.
- LANIGAN G.W., PAYNE A.L. and COKRUM P.A., 1979 - Production of tremorgenic toxins by *Penicillium janthinellum* Biourge: a possible aetiological factor in ryegrass staggers. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 57: 31-37.
- LATCH G.C.M., 1983 - Incidence of endophytes in seed lines and their control with fungicides. *Proc. New Zealand Grasslands Assoc.* 44: 251-253.
- LATCH G.C.M., 1985 - Endophytes and ryegrass staggers. In: J. LACEY, *Trichothecenes and other mycotoxins*. Chichester, J. Wiley & Sons Ltd: 135-140.
- LAURENS D.P. and GALLAGHER R.T., 1985 - *J. Chromatogr.* 32: 217-226.
- LING K.H., 1976 - Study on mycotoxins contaminated in food in Taiwan. 2. Tremor inducing compounds from *Aspergillus terreus*. *Proc. Nat. Sci. Council ROC* 9: 121-129.
- LING K.H., YANG C.K. and PENG F.T., 1979a - Territrems, tremorgenic mycotoxins of *Aspergillus terreus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 37: 355-357.
- LING K.H., YANG C.K. and HUANG H.C., 1979b - Differentiation of aflatoxins from territrems. *Appl. Environ. Microbiol.* 37: 357-358.
- LING K.H., YANG C.K., KUO C.A. and KUO M.D., 1982 - Solvent systems for improved isolation and separation of territrems A and B. *Appl. Environ. Microbiol.* 44: 860-863.
- LING K.H., LIOU H.H., YANG C.M. and YANG C.K., 1984 - Isolation, chemical structure, acute toxicity and some physicochemical properties of territrem C from *Aspergillus terreus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 47: 98-100.
- LING K.H., LIOU H.H., FU T.C., KUO L., TSAI M.C. and LIN M.Y., 1986 - Mechanism of action of the territrem tremorgenic mycotoxin isolated from *Aspergillus terreus*. In: P.S. STEYN & R. VLEGGAR, *Mycotoxins and Phycotoxins*. Amsterdam, Elsevier: 397-398.
- LING K.H. and PENG Y.W., 1988 - Biosynthesis of territrems by *Aspergillus terreus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 54: 585-587.
- LLOYD A.B., 1959 - The endophytic fungi of perennial ryegrass. *New Zealand J. Agric. Res.* 2: 1187-1194.
- MACMILLAN J.G., SPRINGER J.P., CLARDY J., COLE R.J. and KIRKSEY J.W., 1976 - Structure and synthesis of verruculotoxin, a new mycotoxin from *Penicillium verruculosum* Peyronel. *J. Amer. Chem. Soc.* 98: 246-247.
- MALAIYANDI M., VESONDER R.F. and CIEGLER A., 1976 - Large scale production, purification, and a study of some spectral properties of penitrem A. *J. Environ. Sci. Health*, part B, 11: 139-164.
- MANTLE P.G., DAY J.B., HAIGH C.R. and PENNY R.H.C., 1978 - Tremorgenic mycotoxins and incoordination syndroms. *Veterin. Rec.* 103: 403.
- MANTLE P.G., KYRIAKIDIS N., WAIGHT E.S. and DAY J.B., 1981 - Novel metabolites from *Penicillium crustosum*, including penitrem E, a tremorgenic mycotoxin. *Appl. Environ. Microbiol.* 42: 61-62.

- MANTLE P.G. and PENNY R.H.C., 1981 - Tremorgenic mycotoxins and neurological disorders - a review. *Veterin. Ann.* 21: 51-62.
- MANTLE P.G. and WERTHEIM J.S., 1982 - Production of verruculogen during growth of *Penicillium raistrickii*. *Trans. Brit. Mycol. Soc.* 79: 348-350.
- MANTLE P.G., PERERA K.P.W.C., MAISHMAN N.J. and MUNDY G.R., 1983 - Biosynthesis of penitrems and roquefortine by *Penicillium crustosum*. *Appl. Environ. Microbiol.* 45: 1486-1490.
- MANTLE P.G., LAWS I., TAN M.J.L. and TIZARD M., 1984 - A novel process for the production of penitrem mycotoxins by submerged fermentation of *Penicillium nigricans*. *J. Gen. Microbiol.* 130: 1293-1298.
- MANTLE P.G., 1986 - Metabolism and elimination of tremorgenic mycotoxins. In: P.S. STEYN & R. VLEGGGAAR, *Mycotoxins and phycotoxins*. Amsterdam, Elsevier: 399-408.
- MANTLE P.G., 1987 - Secondary metabolites of *Penicillium* and *Acremonium*. In: J.F. PEBERDY, *Penicillium and Acremonium*. N.Y. & London, Plenum Press, Biotechnol. Handbooks 1: 161-243.
- MOREAU C. et MOREAU M., 1960 - Un danger pour le bétail nourri de plantules fourragères cultivées en germoirs: la pullulation d'une moisissure toxique, l'*Aspergillus clavatus*, cause des accidents mortels. *Compt. Rend. Séances Acad. Agric. France* 46: 441-445.
- MOREAU C., 1968 - *Moisissures toxiques dans l'alimentation*. 1ère édit., Paris Lechevalier, 372p.; 2e édit., 1974, Paris, Masson, 471p.; 3e édit. (*Moulds, toxins and food*), 1979, Chichester, J. Wiley & Sons Ltd, 477p.
- MOREAU C., 1973 - Danger de l'ensilage d'artichauts pour l'alimentation animale. *Bull. Soc. Mycol. France* 89: 277-282.
- MOREAU C., 1974 - Quelques manifestations de mycotoxicoses nouvelles ou peu connues en France. *Recueil Méd. Vét. (Maisons-Affort)* 150: 17-26.
- MOREAU C., 1979 - Troubles nerveux et digestifs liés à la consommation par les animaux d'aliments contaminés par des *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. *Rev. Mycol. (Paris)* 43: 227-238.
- MOREAU C., 1982 - Les mycotoxines neurotropes de l'*Aspergillus fumigatus*. Une hypothèse sur le "pain maudit" de Pont Saint-Esprit. *Bull. Soc. Mycol. France* 48: 261-273.
- MOREAU C., 1989 - Alcaloïdes du groupe de l'ergoclavine élaborés par des moisissures. *Cryptogamie, Mycol.* 10: 33-40.
- NEILL J.C., 1940 - The endophyte of ryegrass (*Lolium perenne*). *New Zealand J. Sci. Technol.* A21: 280-291.
- NEILL J.C., 1941 - The endophyte of *Lolium* and *Festuca*. *New Zealand J. Sci. Technol.* A23: 185-193.
- NORRIS P.J., SMITH C.C.T. and BRADFORD H.F., 1979 - Changes in transmitter release patterns in vitro induced by tremorgenic mycotoxins. (4th Int. I.U.P.A.C. Symposium on mycotoxins and phytotoxins, Lausanne). *Chem. Rundschau* 32: 201.
- NORRIS P.J., SMITH C.C.T., BELLEROUCHE J. de, BRADFORD H.F., MANTLE P.G., THOMAS A.J. and PENNY R.H.C., 1980 - Actions of

- tremorgenic fungal toxins on neurotransmitter release. *J. Neurochem.* 34: 33-42.
- NOZAWA K., UDAGAWA S., NAKAJIMA S. and KAWAI K., 1987 - Structures of two stereoisomers of a new type of indoloditerpene related to the tremorgenic mycotoxin paxilline, from *Emericella desertorum* and *Emericella striata*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*: 1157-1159.
- PATTERSON D.S.P., ROBERTS B.A., SHREEVE B.J., MACDONALD S.M. and HAYES A.W., 1979 - Tremorgenic toxins produced by soil fungi. *Appl. Environ. Microbiol.* 37: 172-173
- PENG F.C., LING K.H., WANG Y. and LEE G.H., 1985 - Isolation, chemical structure, acute toxicity and some physicochemical properties of territrein B' from *Aspergillus terreus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 49: 721-723.
- PERERA K.P.W.C., MANTLE P.G. and PENNY R.H.C., 1982 - Metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-verruculogen in a sheep. *Res. Veterin. Sci.* 32: 347-350.
- PETERSON D.W., BRADFORD H.F. and MANTLE P.G., 1982 - *Biochem. Pharmacol.* 31: 2807-2810.
- PITT J.I., 1979a - *Penicillium crustosum* and *P. simplicissimum*, the correct names of two common species producing tremorgenic mycotoxins. *Mycologia* 71: 1166-1177.
- PITT J.I., 1979b - *The genus Penicillium and its teleomorphic states Eupenicillium and Talaromyces*. N.Y. & London, Academic Press: 634p.
- RAPER K.B. and FENNEL D., 1965 - *The genus Aspergillus*. Baltimore, London, Williams & Wilkins Co: 686p.
- RICHARD J.L. and ARP L.H., 1979 - Natural occurrence of the mycotoxin penitrein A in moldy cream cheese. *Mycopathologia* 67: 107-109.
- RICHARD J.L. and GALLAGHER R.T., 1979 - Multiple toxin production by an isolate of *Aspergillus flavus*. *Mycopathologia* 67: 161-163.
- RICHARD J.L., BACCHETTI P. and ARP L.H., 1981 - Moldy walnut toxicosis in a dog, caused by the mycotoxin penitrein A. *Mycopathologia* 76: 55-58.
- SCHROEDER H.W., COLE R.J., HEIN H. and KIRKSEY J.W., 1975 - Tremorgenic mycotoxins from *Aspergillus caespitosus*. *Appl. Microbiol.* 29: 857-858.
- SHREEVE B.J., PATTERSON D.S.P., ROBERTS B.A. and MACDONALD S.M., 1979 - The occurrence of soil-borne tremorgenic fungi in England and Wales. *Veterin. Rec.* 104: 509.
- SMITH J.E. and MOSS M.O., 1985 - *Mycotoxins. Formation, analysis and significance*. Chichester, J. Wiley & Sons Ltd: 148p.
- SOBOTKA T.J., BRODIE R.E. and SPAID S.L., 1978 - Neurobehavioural studies of tremorgenic mycotoxins, verruculogen and penitrein A. *Pharmacology* 16: 287-294.
- SÖDERSTRÖM B. and FRISVAD J.L., 1984 - Separation of closely related asymmetric penicillia by pyrolysis gas chromatography and mycotoxin production. *Mycologia* 76: 408-419.

- SPRINGER J.P., CLARDY J., WELLS J.M., COLE R.J. and KIRKSEY J.W., 1975 - The structure of paxilline, a tremorgenic metabolite of *Penicillium paxilli*. *Tetrahedron Lett.* 30: 2531-2534.
- STEYN P.S. and JEMMALI M., 1977 - Some newly discovered mycotoxins. *Ann. Nutr. (Paris)* 91: 651-662.
- TULLOCH G., 1972 - The genus *Myrothecium* Tode ex Fr. *Mycol. Pap.* 130: 1-42.
- TURESSON G., 1916 - The presence and significance of moulds in the alimentary canal of man and higher animals. *Svensk Bot. Tidskr.* 10: 1-27.
- WEEDON C.M. and MANTLE P.G., 1987 - Paxilline biosynthesis of *Acremonium loliae*, a step towards defining the origin of lolitrem neurotoxins. *Phytochemistry* 26: 969-971.
- WELLS J.M. and PAYNE J.A., 1976 - Toxicogenic species of *Penicillium*, *Fusarium* and *Aspergillus* from weevil-damaged pecans. *Canad. J. Microbiol.* 22: 281-285.
- WELLS J.M. and COLE R.J., 1977 - Production of penitrem A and of an unidentified toxin by *Penicillium lanoso-coeruleum* isolated from weevil-damaged pecans. *Phytopathology* 67: 779-782.
- WICKLOW D.T. and COLE R.J., 1982 - Tremorgenic indole metabolites and aflatoxins in sclerotia of *Aspergillus flavus*: an evolutionary perspective. *Canad. J. Bot.* 60: 525-528.
- WILSON B.J. and WILSON C.H., 1964 - Toxin from *Aspergillus flavus*: production on food materials of a substance causing tremors in mice. *Science* 144: 177-178.
- WILSON B.J., WILSON C.H. and HAYES A.W., 1968 - Tremorgenic toxin from *Penicillium cyclopium* grown on food materials. *Nature (London)* 220: 77-78.
- WILSON B.J., 1971a - Miscellaneous *Aspergillus* toxins. In: A. CIEGLER, S. KADIS & S.J. AJL. *Microbial toxins*. N.Y. & London, Academic Press, 6: 207-295.
- WILSON B.J., 1971b - Miscellaneous *Penicillium* toxins. In: A. CIEGLER, S. KADIS & S.J. AJL. *Microbial toxins*. N.Y. & London, Academic Press, 6: 459-521.
- WILSON B.J., 1971c - Recently discovered metabolites with unusual toxic manifestations. In: I.F.H. PURCHASE, *Mycotoxins in human health*. N.Y. & London, MacMillan: 223-229.
- WILSON B.J., HOEKMAN T. and DETTBARN W.D., 1972 - Effects of a fungus tremorgenic toxin (penitrem A) on transmission in rat phrenic nerve-diaphragm preparations. *Brain Res.* 40: 540-544.
- WRIGHT J. and MORLEY D.C., 1958 - Encephalitis tremens. *Lancet (London)* 1: 871-873.
- YAMAZAKI M., SUZUKI S. and MIYAKI K., 1971 - Tremorgenic toxins from *Aspergillus fumigatus* Fres. *Chem. Pharm. Bull.* 19: 1739-1740.
- YAMAZAKI M., FUJIMOTO M. and KAWASAKI T., 1975 - The structure of a tremorgenic metabolite from *Aspergillus fumigatus*, fumitremorgin A. *Tetrahedron Lett.* 14: 1241-1244.

- YAMAZAKI M., FUJIMOTO H. and KAWASAKI T., 1980a - Chemistry of tremorgenic metabolites. I. Fumitremorgin A from *Aspergillus fumigatus*. *Chem. Pharm. Bull.* 28: 245-254.
- YAMAZAKI M., SUZUKI S., FUJIMOTO H., AKIYAMA T., SANKAWA U. and IITAKA Y., 1980b - Chemistry of tremorgenic metabolites. II. Structure determination of fumitremorgin B, a tremorgenic metabolite from *Aspergillus fumigatus*. *Chem. Pharm. Bull.* 28: 861-865.
- YAMAZAKI M., HORIE Y. and SUZUKI S., 1985 - Fumitremorgins and their sources. In: T. ARAI, *Filamentous microorganisms*. Japan Sci. Soc. Press: 185-194.
- YOSHIZAMA T., MOROOKA N., SAWADA Y. and UDAGAWA S.I., 1976 - Tremorgenic mycotoxin from *Penicillium paraherquei*. *Appl. Environ. Microbiol.* 32: 441-442.